Aus der II. inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin
(Stellvertr. Direktor: Professor Dr. Werner Schultz

Ueber leberrefraktäre Fälle von perniciöser Anämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Werner Behr

aus Berlin

Tag der Promotion: 15. Juli 1941

Druck: Karl und Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 129

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Werner Schultz
Korreferent: Prof Dr. v. Bergmann

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153504_0094

Die Anregungen, die Whipple auf Grund seiner Ergebnisse gab, die er durch Verfütterung von Leber an durch Aderlässe und eine eisenarme Mangeldiät anämisierte Hunde erzielte, waren der Ausgangspunkt für eine daraufhin erneut einsetzende Forschungsarbeit, die die bisher geltenden Anschauungen über die Entstehung und Pathogenese der perniciösen Anämie völlig revidierte und zu neuen, für die Therapie der Perniciosa außerordentlich fruchtbaren Ergebnissen kam. Die frühere Anschauung, daß es sich bei der Perniciosa um eine durch Giftwirkung von aus dem Darm aufgenommenen Toxinen handele, die dort durch eine pathologische Bakterienflora entstanden sein sollten, mußte aufgegeben werden. Wenn auch die neuen Forschungsergebnisse die wirklichen Ursachen der Perniciosa nicht aufgedeckt haben, so ist doch aus ihnen eine außerordentlich wirksame Therapie entwikkelt worden, die die Prognose der perniciösen Anämie völlig gewandelt hat.

Die ersten, die die Anregungen Whipples aufgegriffen, waren Minot und Murphy. In ihrer ersten Mitteilung aus dem Jahre 1926 berichten sie von den ausgezeichneten Erfolgen, die sie mit der Verabreichung von Leber bei fast allen damit behandelten Patienten hatten. Schlechte Wirkung sahen sie nur bei durch Begleitkrankheiten, wie Infektionen oder Schwangerschaft komplizierten Fällen. Als ausreichende Leberdosis gaben sie 250 g täglich an. Bald darauf wurden diese Ergebnisse von allen Seiten bestätigt, so auch in Deutschland, wo diese Therapie erst ein Jahr später Eingang fand.

Nach einiger Zeit aber, nachdem man ein größeres Krankengut überblicken konnte, mehrten sich in der Literatur die Berichte über Schwierigkeiten bei der Durchführung der Lebertherapie, über mangelhafte Wirkung oder

völlige Wirkungslosigkeit. Diese war zum Teil dadurch bedingt, daß es auf die Dauer schwierig war, derartig große Mengen Leber zu geben und daß bei stärkeren Störungen des Magen-Darmkanals eine ausreichende Resorption verhindert wurde. Diese Schwierigkeiten wurden auch durch die nach einiger Zeit vorhandenen oral anwendbaren Leberextrakte nicht beseitigt. Es war daher ein wesentlicher Fortschritt, als es in Deutschland im Jahre 1930 Gänsslen gelang, einen wirksamen, parenteral anwendbaren Leberextrakt herzustellen, der praktisch keine Nebenerscheinungen zeigte. Alle durch die frühere Applikationsart entstehenden Schwierigkeiten bei der Behandlung fielen fort und der Erfolg war eine wesentlich schnellere und sichere Wirkung der Präparate. Statt einer täglichen Lebermenge von 250 g genügten jetzt 2—4 ccm Leberextrakt, die aus 5—10 g Leber hergestellt werden konnten. Im Laufe der Zeit kam man zu immer wirksameren konzentrierteren Präparaten, die trotz der Schwierigkeit der Standartisierung ihrer Wirksamkeit einen gleichmäßigen und sicheren Erfolg zeitigten. Dieser Erfolg war so eindeutig, daß Schilling ihn geradezu als einen Beweis gegen die Leberresistenz der Perniciosa wertete.

In gleicher Weise gelang es tiefere Einblicke in die Pathogenese der perniciösen Anämie zu tun. Besonders die Untersuchungen Castles waren für das tiefere Verständnis des pathologischen Geschehens von größtem Wert. Seine Theorie ist bis heute nicht widerlegt und bildet nach wie vor die Grundlage unserer heutigen Anschauungen. Er konnte in seinen Untersuchungen zeigen, daß Muskelfleisch, das allein völlig wirkungslos ist, nach Aktivierung durch den Magensaft eines Gesunden lebergleiche Wirkung erhält. Er lenkte somit die Aufmerksamkeit auf den Magen und folgerte aus seinen Versuchen, daß im Magen des Gesunden ein Stoff gebildet werden müsse, — von ihm intrinsic Faktor genannt —, der im Zusammenwirken mit einem im Muskelfleisch vorhandenen — extrinsic Faktor genannt — das wirksame antiperniciöse

Princip bilden müsse, das dann in der Leber gestapelt würde.

Weitere Untersuchungen anderer Forscher auf hämatologischem, physiologischem und erbbiologischem Gebiet rundeten dann das Bild der perniciösen Anämie weiter ab, so daß heute folgende Anschauungen über das Wesen und die Pathogenese der perniciösen Anämie bestehen.

In hämatologischer Beziehung handelt es sich um eine hyperchrome megalocytäre Anämie mit verstärkter Hämolyse, für die im Blutbild eine deutliche Aniso- und Megalocytose mit Auftreten von einzelnen Megaloblasten charakteristisch ist; darüberhinaus erstreckt sich die Störung auch auf das weiße Blutbild, das eine Leukopenie mit Hypersegmentation der Leukocyten, die sogenannte Rechtsverschiebung nach Arneth, zeigt. Auch die Thrombocyten sind vermindert und zeigen Veränderungen. Gleichsinnig damit sind im Knochenmark reichlich Promegaloblasten und Megaloblasten, aber nur wenig Normoblasten und deren Vorstufen vorhanden.

Pathophysiologisch findet sich als regelmäßigstes Symptom eine histaminrefraktäre Anacidität, die zwar für die Pathogenese der perniciösen Anämie ohne Bedeutung ist, die aber ein Indikator für das gleichzeitige Fehlen des intrinsic Faktors ist, der nach den Untersuchungen von Meulengracht u.a. in den pylorusnahen Drüsen des Magens und den oberen Teilen des Duodenums gebildet wird, und der wahrscheinlich eine thermolabile fermentartige Substanz ist. Dieser Stoff fehlt nur bei der perniciösen Anämie und ist bei Gesunden regelmäßig vorhanden, auch bei der essentiellen hypochromen Anämie, die meistens mit einer Anacidität einhergeht und bei den aplastischen Anämien. Castle und Strauss nahmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß alle hyperchromen Anämien auf dem Ausfall eines Anämiefaktors beruhen, der mit der Nahrung aufgenommen, durch den endogenen Faktor im Magen aktiviert und in der Leber gestapelt wird. Er findet sich im Körper vor allem in der Leber, in der Muskulatur und in den Nieren und ist nach den Untersu-

chungen Reimanns dort in einer unwirksamen Vorstufe, dem Hämogen, gelagert. Er wird bei Bedarf durch eine Hämogenase in wirksames Anahämin verwandelt. Dies konnte Reimann in interessanten Versuchen wahrscheinlich machen, indem er zeigte, daß durch Magensaft verdaute Leber eine bis 30fache Wirkungssteigerung erfuhr. Er schloß daraus, daß außer dem wirksamen antiperniciösen Stoff noch antianämischer Stoff in unwirksamer Form vorhanden sein müsse. Diese unwirksame Vorstufe sollte mit dem extrinsic Faktor Castles in der Muskulatur identisch sein. Reimann nahm an, daß die Umwandlung der Vorstufe in wirksamen Stoff auf fermentativem Wege vor sich gehen müsse. Der Anämiefaktor, der extrinsic Faktor Castles, findet sich in der Nahrung vorwiegend in der Hefe, ferner im Hühnerei, in Malzextrakten, Gerste, Weizenkeimlingen und Reiskleie.

Für das Zustandekommen einer hyperchromen Anämie gibt es drei Möglichkeiten:

1. Es fehlt der endogene Faktor, der intrinsic Faktor, bei ausreichender Zufuhr des Anämiefaktors, des extrinsic Faktors.
2. Das Angebot des Anämiefaktors ist unzureichend bei normaler Produktion des endogenen Faktors.
3. Die Ausnutzung des im Körper, vor allem in der Leber vorhandenen antianämischen Princips ist mangelhaft oder fehlt völlig.

Beim ersten Modus kommt es zur Entstehung einer perniciösen Anämie.

Beim zweiten Modus kommt es zur Entstehung durch Hefe heilbarer Anämien, z. B. einiger tropischer Anämien (Sprue).

Beim dritten Modus kommt es nach Wilkinson und Israels zu der von ihnen beschriebenen „achrestischen Anämie".

Der Anämiefaktor steht in engen Beziehungen zum Vitamin B_2-Komplex und Strauss und Castle haben auf eine Identität des Anämiefaktors mit dem Vitamin B_2-Komplex geschlossen. Es ist auffällig, daß alle an Anä-

miefaktor reichen Nahrungsstoffe auch reich an Vitamin B sind. Meulengracht glaubte daher, daß man den Anämiefaktor im Vitamin B_2-Komplex oder in dessen Nähe suchen müsse. Diehl und Kühnau lehnen eine solche Identität auf Grund ihrer negativen Versuche ab. Diese Frage scheint aber nach dem heutigen Wissen noch nicht genügend geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Ebenfalls läßt es sich noch nicht beweisen, daß es sich, wie Subbarow und Jacobson behaupten, bei der perniciösen Anämie um eine komplexe Mangelkrankheit handele und daß sie entstehe, weil mehrere perniciosawirksame Stoffe aus dem Vitamin B_2-Komplex fehlten (Dakin-Ungley-West).

Das Fehlen des fertigen hämopoetischen Princips führt zu einer Reifungsstörung und Reifungshemmung im Knochenmark, nach Naegeli zu einem Rückschlag der Erythropoese in den embryonalen Typ, zur Ausschwemmung biologisch minderwertiger großer Zellen und zu einer kompensatorischen Vergrößerung des erythropoetischen Apparates.

Bei Zufuhr des hämopoetischen Princips kommt es zu einer Beseitigung der Knochenmarksperre, zur Ausschwemmung zahlreicher Retikulocyten, die vorher im Blute nur spärlich vorhanden waren oder ganz fehlten, zu einer Normalisierung der Erythrocytenproduktion und zu einer Rückführung des Blutabbaues auf ein normales Maß. In ähnlicher Weise wird das weiße Blutbild normalisiert.

Die vor der Leberära übliche Therapie mit Bluttransfusionen und Arsen hat heute im wesentlichen den Wert einer Ergänzungsbehandlung, wobei die Bluttransfusion nur noch als Sofortmaßnahme im Beginn der Behandlung bei bedrohlichen Fällen in Frage kommt. Die Therapie der Wahl ist die Leberinjektionsbehandlung. Von den üblichen, gut wirksamen Präparaten genügen im Durchschnitt anfangs 2—4 ccm täglich, später nach Besserung des Blutbildes durchschnittlich 2 ccm in Abständen von mehreren Tagen oder Wochen, je nach Bedarf. Das erste Zeichen für die Wirksamkeit der Lebertherapie ist das An-

steigen der Retikulocyten im Blut, oft schon wenige Tage nach Beginn der Lebertherapie, bis auf 30 und 40 %, umso ausgeprägter, je niedriger die Anfangswerte der Erythrocyten lagen. Der Erythrocytenanstieg kann bis 100 000 pro Tag und cmm betragen, so daß in 6—8 Wochen normale Blutwerte erreicht werden können. Diese Behandlung kann noch durch eines der vielen peroral anwendbaren Leber- und Magenpräparate unterstützt werden. Auf diese Weise gelingt es in fast allen Fällen einen schnellen und sicheren Erfolg zu erzielen. Diese Wirksamkeit erstreckt sich nicht nur auf die perniciöse Anämie, sondern auch auf die Anämien, die ein hyperchromes perniciös-anämisches Blutbild aufweisen, wie die Anämie bei Bothriocephalus latus, bei Gravidität und nach großen Teil- oder Totalresektionen des Magens. Letztere bedarf noch einer besonderen Besprechung. Sie tritt oft erst mehrere Jahre nach der Operation auf und ist meistens hypochrom. Ihre Häufigkeit schwankt zwischen 10 und 20 % der operierten Fälle. In seltenen Fällen treten aber Anämien mit typisch perniciösanämischem Blutbild auf. Entsprechend der Theorie Castles müßte es nach einer Magenresektion wegen des Fehlens des intrinsic Faktors in jedem Falle zum Ausbruch einer perniciösen Anämie kommen, da durch die Resektion der Pars pylorica die Produktionsstätte des endogenen Faktors zum größten Teil beseitigt wird. Daß eine Perniciosa nur selten und dann erst nach Jahren auftritt, versucht man durch die Annahme zu erklären, daß in den Brunnerschen Drüsen im oberen Duodenum noch genügend endogener Faktor gebildet wird und daß erst durch eine Atrophie derselben, bedingt durch die veränderten Verhältnisse im oberen Verdauungskanal, die Voraussetzungen für die Entstehung einer Perniciosa gegeben sind; wobei noch eine besondere Disposition wahrscheinlich hinzukommen muß.

Durch die Einführung der hochwirksamen Leberinjektionstherapie konnte vor allem in den Fällen, bei denen durch eine gestörte Resorption keine Besserung zu erreichen war, ein Erfolg erzielt werden. Dennoch mehrten

sich nach einiger Zeit in der Literatur wieder die Berichte von mangelnder Ansprechbarkeit oder völligem Versagen der Lebertherapie in einzelnen Fällen und der Begriff der leberrefraktären Perniciosa blieb weiterhin bestehen. Trotzdem sind die Meinungen über das Vorkommen einer echten leberrefraktären perniciösen Anämie geteilt und die meisten Autoren lehnen das Vorkommen einer leberrefraktären Perniciosa ab.

Konnte man in der ersten Zeit, nachdem es möglich war, injicierbare Präparate herzustellen, ihr Versagen in einzelnen schweren Fällen allenfalls auf die mangelnde und ungleiche Wirksamkeit der Präparate zurückführen, so war das nicht mehr möglich, als es gelang, immer konzentriertere und gleichmäßig wirksame Präparate herzustellen.

Geht man den Gründen für das zeitweilige Versagen der Lebertherapie bei der perniciösen Anämie nach, so gelangt man zu der Feststellung, daß folgende Ursachen dafür in Frage kommen können.

1. Unzureichende Behandlung.
2. Falsche Diagnose.
3. Das Vorliegen von Komplikationen.

1. Während die Leberwirkung in den meisten Fällen schon nach einigen Tagen einsetzt, gibt es Fälle, bei denen erst nach 14 Tagen oder drei Wochen die ersten Anzeichen einer Wirkung erkennbar werden, und zwar nicht nach den üblichen Dosen, sondern nach wesentlich höheren Mengen. Es kommt auch erst ziemlich spät zu einem Anstieg der Retikulocyten, der dann meistens nicht sehr hohe Grade erreicht. Solches verzögertes Ansprechen findet man manchmal in Fällen, die vorher gut auf Leber ansprachen und bei denen nach mehreren Rückfällen eine scheinbar abgeschwächte Leberwirkung erkennbar wird. Meistens liegt dann eine der nachher noch zu besprechenden Komplikationen vor. Es muß nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß in der Mehrzahl der Fälle die zwar üblichen Mengen genügen, um einen raschen Er-

folg zu erzielen, daß aber jeder Fall auf seine optimale Dosis Leber eingestellt werden muß — ähnlich der Insulinmenge des Diabetikers.

2. Um die Definition der perniciösen Anämie und ihre Abgrenzung gegenüber anderen Anämien haben sich vor allem Ehrlich und Naegeli verdient gemacht. Besonders Naegeli wies auf die Bedeutung des Blutbildes hin und forderte für die Perniciosa ein megalocytäres Blutbild mit Megaloblastose des Knochenmarkes. Er sah diese Blutbildung als einen Rückfall in die embryonale Erythropoese an wegen des Vorkommens ähnlicher Zellen und einer ähnlichen Blutbildung beim Embryo. Unter dem Bilde der perniciösen Anämie faßte er auch die megalocytären Anämien mit bekannter Aetiologie zusammen, wie die perniciosaähnliche Bothriocephalusanämie, die perniciosaartige seltene Schwangerschaftsanämie.

Im Bilde der perniciösen Anämie unterschied er zwei biologisch bedingte Varianten:

1. Eine aregeneratorische aplastische Form mit spärlichen Regenerationszeichen, Fehlen der Retikulocyten und Polychromasie und starker Verminderung der Leukocyten, besonders der Neutrophilen und der Monocyten. Der Verlauf dieser Form ist sehr kurz, die Lebertherapie ist immer erfolglos.

2. Eine myelophthisische Form mit toxischer Vernichtung des Knochenmarkes, bei der das Zellmark schwindet und sich nur noch eine zellarme wässerige Flüssigkeit gewinnen läßt. Dazu kommt ein völliger Plättchenschwund mit schwerster hämorrhagischer Diathese. Der Exitus erfolgt sehr schnell und jede Therapie ist erfolglos.

Im Gegensatz zu Naegeli trennen Morawitz, Schulten u. a. alle Perniciosafälle mit bekannter Aetiologie von der eigentlichen perniciösen Anämie, dem Morbus Biermer, ab und wollen diesen Begriff nur für Fälle mit „schleichendem Beginn ohne erkennbare äußere Ursache, mit megalocytärer hyperchromer Anämie mit Hypersegmentation der Neutrophilen, Ikterus und Hämatin-

ämie, Zungenbrennen, Achylia gastrica, mit magaloblastischem Knochenmark und mit Beeinflussung durch Leberverabreichung" beschränkt sehen. (Schulten). Schulten lehnt auch das Vorkommen einer aplastischen Form der perniciösen Anämie, beziehungsweise den Uebergang in ein aplastisches Stadium ab und rechnet diese Fälle zur aplastischen Anämie. Gloor unterscheidet in seiner Arbeit „Klinische Erfahrungen über die Behandlung der perniciösen Anämie" zwischen Fällen mit guter und schlechter Remission und sagt von den letzteren, daß sie früher oder später in das leberrefraktäre Stadium kommen. Seyderhelm spricht von einer Häufung der Beobachtung leberrefraktärer Perniciosafälle und hyperchromer Anämien, die teilweise Uebergänge zur Agranulocytose, zur Aleukia hämorrhagica und Panmyelophthise zeigten. Das Krankheitsbild, das er schildert, ist charakterisiert durch niedrige Blutwerte, einen F. I. von 1,0—1,3; einen Erythrocytendurchmesser von 7,9—8,2 μ. Das Bilirubin im Serum beträgt höchstens 0,8 mg%. Urobilin und Urobilinogen fehlen meistens im Urin. Es bestand undulierendes Fieber zwischen 37,6 und 38,5°. Im Magensaft fehlte die Salzsäure. Die Leukocyten und Thrombocyten waren stark vermindert, der Rumpel-Leede war positiv. Es fehlte die Hämosiderose der Organe. Im Sternalausstrich fanden sich ganz vereinzelt Granulocyten, typische Megaloblasten, unreife Zellen der myeloischen Reihe und Myeloblasten. Die Lebertherapie war in diesen Fällen immer erfolglos und auch die Bluttransfusion hatte nur vorübergehende Wirkung. Seyderhelm faßt dieses Krankheitsbild als makrocytäre myelophthisische Anämie auf.

Diese Fälle weichen aber offensichtlich von der typischen perniciösen Anämie ab.

Als weitere Ursachen bei scheinbarem Mißerfolg der Lebertherapie kommen noch andere Anämien in Frage, z. B. septische Anämien, Anämien bei verborgenem Carcinom, bei Nierenleiden, bei Leberzirrhose und auch an aleukämische Lymphadenose muß gedacht werden. Die Differentialdiagnose dieser Erkrankung gegenüber der per-

niciösen Anämie ist in den Frühstadien, wenn die klinischen Erscheinungen und das Blutbild noch uncharakteristisch sind, oft sehr schwer. Häufig läßt sich dann noch aus dem Sternalpunktat eine Diagnose stellen.

Einer weiteren Anämie muß noch gedacht werden, da auch sie zu den sogenannten leberrefraktären Anämien gehört, das ist die bereits erwähnte, von Wilkinson und Israels beschriebene „achrestische Anämie". Sie beginnt schleichend ohne äußere Ursache, verläuft chronisch und scheint schließlich immer ungünstig auszugehen, da durch die Behandlung das Leben nur für einige Zeit verlängert werden kann. Es finden sich die allgemeinen Anämiesymptome, wie allgemeine Mattigkeit, Atemnot und Herzklopfen. Es fehlen die Zungenveränderungen, die Magen-Darmstörungen und die Veränderungen am Zentralnervensystem, wie sie bei der Perniciosa häufig sind. Die Salzsäurewerte sind normal oder herabgesetzt, aber nie liegt eine histaminrefraktäre Anacidität vor. Ikterus ist in geringem Grade vorhanden, jedoch ist eine Hämolyse nicht nachzuweisen. Das Blutbild zeigte in allen Fällen eine megalocytäre Anämie, der mittlere Erythrocytendurchmesser variierte zwischen 7,78—8,43 μ. Die Anämie war ziemlich schwer, die Erythrocytenzahlen lagen zwischen 2 und 3 Millionen. Es fanden sich im kreisenden Blut häufig kernhaltige rote Zellen. Aniso- und Poikilocytose wurde in allen Fällen beobachtet. Immer wurde Polychromasie, gelegentlich auch basophile Punktierung nachgewiesen. Retikulocyten wurden selten und nur nach intensiver Leberbehandlung gefunden, ihre Werte schwankten zwischen 0,3 und 8 %. In einem Falle, der zum Exitus kam, fand sich bei der Sektion ein glänzend rotes, über die ganze Länge des Knochens ausgedehntes Mark, das sehr zellreich war und in dem vorwiegend Megaloblasten vorhanden waren, darüberhinaus noch andere Zellen der roten und weißen Reihe und zahlreiche Megakaryocyten; entgegen dem spärlichen Verhalten bei der typischen Perniciosa. In der Leber fand sich zentrale Atrophie in den Läppchen und starke Hämosiderose. Ein aus der

Leber dieses Patienten nach seinem Tode hergestellter Extrakt hatte bei einem Perniciosakranken einen ausgezeichneten Erfolg. In allen Fällen war die Lebertherapie ungenügend wirksam und auch die Verabreichung von Magenpräparaten hatte keinen wesentlichen Erfolg, nur wiederholte große Bluttransfusionen konnten das klinische Bild und den Blutbefund für einige Zeit bessern.

Wilkinson und Israels definieren die achrestische Anämie als eine hyperchrome megalocytäre Anämie, deren Ursache eine mangelhafte Ausnutzung und Mobilisierung des im Körper in genügender Menge vorhandenen Anämiefaktors ist.

Sie ist eine verhältnismäßig seltene Anämie, die nur in etwa 1 % der Häufigkeit der perniciösen Anämie auftreten soll. Ihr Vorkommen ist noch umstritten und müßte an einer größeren Zahl von Fällen nachgeprüft werden. Vielleicht handelt es sich, wie Schulten meint, bei diesen Fällen um aplastische Anämien.

Angesichts des Vorhandenseins von Erythroblasten im Blut erscheint auch diese Auffassung unsicher und die Beurteilung bleibt weiterhin problematisch.

3. Als weitere Möglichkeit muß als Ursache für das Versagen der Lebertherapie an das Vorhandensein von Komplikationen gedacht werden.

Es können infektiöse oder toxische Prozesse das Bild der Perniciosa komplizieren, so können z. B. entzündliche Erkrankungen der Atem- oder Harnwege vorliegen, nach Naegeli können auch paraplegische Lähmungen und Blasenstörungen, Atherosklerose und Herzschwäche die Ursachen für den Mißerfolg der Lebertherapie abgeben. Nicht zuletzt muß noch an ein sekundär aufgetretenes Carcinom gedacht werden, das das Versagen der Lebertherapie in einem Falle erklärt, der vorher gut auf Leber ansprach.

Unter diesen Gesichtspunkten sollen auch die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten betrachtet werden, die sich mit dem Problem der leberrefraktären, perniciösen Anämie und deren erfolgreicher Behandlung befas-

sen. Darüberhinaus soll über zwei eigene Fälle berichtet werden, die zunächst refraktär erschienen und günstig beeinflußt werden konnten.

Toenniessen und Becker berichten über vier Fälle von schweren hyperchromen megalocytären Anamien, die durch Lebertherapie allein nicht beeinflußt werden konnten und bei denen erst die Kombination mit Detoxin eine rasche Besserung brachte.

Im ersten Falle eines 34jährigen Weißbinders handelte es sich um eine makrocytäre hyperchrome Anämie von perniciosaähnlichem Typ, jedoch mit freier Salzsäure im Magen, bei der Leberinjektionen, Arsen, Eisen, Venträmon sowie Bluttransfusionen keinen Erfolg zeigten und erst Einspritzungen von Detoxin eine weitgehende Remission erreichten. Eine Ursache für die Anämie durch eine Bothriocephalusinfektion, Lues, maligne Tumoren oder Blei konnte ausgeschlossen werden.

Im zweiten Falle eines 54jährigen Ingenieurs handelte es sich um eine perniciöse Anämie, die durch eine Furunkulose kompliziert war, und bei der weder Leber- noch Vitamin C-Therapie die fortschreitende Verschlechterung des Blutbildes aufhalten konnte und erst durch Detoxineinspritzungen und eine Bluttransfusion eine günstige Wendung erzwungen werden konnte.

Im dritten Falle eines 58jährigen Landwirtes lag eine schwere hochfieberhafte perniciöse Anämie vor, die sich trotz Leber- und Vitamin C-Behandlung dauernd verschlechterte und sich erst auf Detoxineinspritzungen und eine Bluttransfusion besserte.

Im vierten Falle einer 60jährigen Ehefrau handelte es sich um eine perniciöse Anämie mit stärkerer Leukopenie in ziemlich bedrohlichem Zustande. Die Leukocyten betrugen bei der Aufnahme 2000 und sanken bis auf 800 ab (Segm. 44, Lympho. 56). Nach Behandlunng mit Detoxin, Leber, Vitamin C und Encynorm trat eine rasche Besserung ein.

In einer zweiten Arbeit berichtet Kalinke über le-

berresistente Perniciosafälle und über ihre erfolgreiche Behandlung mit Detoxin.

Im ersten Falle, der eine 51jährige Frau betraf, handelte es sich um eine perniciöse Anämie, die sich zum sechsten Male wegen stärkerer Verschlechterung des Blutbildes in stationärer Behandlung befand und bei der durch zusätzliche Detoxinbehandlung eine auffallend rasche Besserung des Blutbildes erreicht werden konnte.

Im zweiten Falle einer 70jährigen Frau lag eine perniciöse Anämie vor, die sich zum fünften Male in einer Blutkrise befand und trotz ausgiebiger Leberbehandlung über vierzig Tage keine Remission zeigte. Nach Behandlung mit Detoxin konnte in vierzehn Tagen eine Normalisierung des Blutbildes erreicht werden.

Der dritte Fall einer 35jährigen Frau berichtet von einer perniciösen Anämie, die in der Anamnese durch eine akute Polyarthritis und ein Mitralvitium belastet war. Neunwöchige ausreichende Leberbehandlung mit Eisen, Arsen, Vitamin B und C kombiniert, war erfolglos, desgleichen eine Bluttransfusion. Erst die Zugabe von Detoxin brachte eine Besserung des Blutbildes.

Wenn man kritisch die von Toenniessen, Becker und Kalinke berichteten Fälle betrachtet, so fällt bei allen auf, daß sie mehr oder weniger vom klassischen Bilde der Perniciosa abweichen. So wurde der erste Fall als achrestische Anämie angesehen, zwei weitere Fälle waren durch hohes Fieber ausgezeichnet, so daß in einem Falle an septische Anämie gedacht wurde. Im vierten Falle war eine außergewöhnlich hohe Leukopenie auffällig. Bei den von Kalinke berichteten Fällen fand sich in einem Falle ein Mitralvitium; sonstige Angaben über auffällige Symptome und über das weiße Blutbild fehlen, so daß eine genaue Auswertung der übrigen Fälle nicht möglich ist.

In einer anderen Reihe von Fällen gelang es durch Behandlung mit Vitamin B das leberresistente Stadium zu durchbrechen und eine befriedigende Besserung des Blutbildes zu erreichen.

So berichtet Singer von einem Falle, bei dem die erstmalige Leberbehandlung einen prompten Erfolg hatte, bei dem aber eine nach zwei Jahren auftretende Verschlechterung auf Leberbehandlung nicht ansprach. Trotz vierzehntägiger Leberbehandlung trat keine Besserung des Blutbildes ein. Auf zusätzliche Behandlung mit Berizym, einem Vitamin B_2-Präparat, und Hefe kam es zu einem raschen Anstieg der Blutwerte, die Zahl der Retikulocyten erreichte den Höchstwert von 50 %.

Weiterhin sei ein Fall mitgeteilt, der zu einer Diskussion zwischen Bingel und W. Schultz Anlaß gab. Bingel berichtete von einem Fall von leberrefraktärer Perniciosa, der eine 29 jährige Hausangestellte betraf und der einige für Perniciosa atypische Symptome aufwies. So fehlte die Leukopenie und das Differentialbild zeigte statt der üblichen Rechtsverschiebung der Neutrophilen eine Linksverschiebung bis zu den Myelocyten. Desgleichen wurde das Vorkommen von Megaloblasten im Blut wie im Sternalpunktat vermißt. Eine Magensaftuntersuchung wurde wegen großer Schwäche der Patientin nicht vorgenommen. W. Schultz machte in seinen Bemerkungen zu diesem Falle auf diese abweichenden Befunde aufmerksam und warf die Frage auf, ob alle toxischen oder toxisch-allergischen, besonders alle medikamentös-toxischen Einwirkungen anamnestisch ausgeschlossen werden konnten. Trotz ausgiebiger Leberbehandlung, fünf ccm Campolon über zwanzig Tage und zweier Bluttransfusionen von insgesamt 640 ccm konnte der ungünstige Ausgang dieses Falles nicht verhindert werden.

Zum Schlusse sollen noch zwei Fälle aufgeführt werden, die im Rudolf Virchow-Krankenhaus von Prof. W. Schultz beobachtet werden konnten und inzwischen von Buding veröffentlicht worden sind.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 49 jährige Ehefrau Martha F., bei der die Familienanamnese ohne Besonderheiten war. In der eigenen Anamnese waren bemerkenswert außer den Kinderkrankheiten Masern, Windpocken und Keuchhusten, eine schwere Angina im Jahre

1908, eine Nierenbeckenentzündung im Jahre 1922, eine Teilamputation der Gebärmutter im Jahre 1930 und eine totale Magenresektion wegen eines Magencarcinoms im Jahre 1931. Anläßlich einer kurzen klinischen Nachuntersuchung im März 1936 klagte die Patientin über Gewichtsabnahme und über Schmerzen in der Herzgegend. Der Allgemeinzustand war mäßig, Haut und Schleimhäute mäßig durchblutet. Die Zunge war feucht und nicht atrophisch. Röntgenologisch fand sich kein Anhalt für ein Tumorrecidiv. Es bestand jedoch eine deutliche Anämie mit 62 % Hb. und 3,3 Mill. Ery., F. I. 0.94. Leuko. 5000; Diff. 56 % Segm., 37 % Lympho., 6 % Mono. Sie erhielt viermal 4 ccm Pernämyl. Nach der Entlassung leidliches Wohlbefinden. Im März erneute klinische Beobachtung. Sie klagte jetzt wieder über Gewichtsabnahme und allgemeine Schwäche. Der Allgemeinzustand war reduziert, Haut und Schleimhäute waren blaß. Es fand sich eine deutliche Anämie mit 65 % Hb. und 2,7 Mill. Ery., F. I. 1,19. Leuko. 5600, Diff. 4 Stabk., 46 Segm., 40 Lympho., 10 Mono. Deutliche Aniso- und Poikilocytose. Eine Behandlung mit dreimal 4 ccm Pernämyl als Injektion erreichte keine Besserung des Blutbildes. Die Retikulocyten blieben unverändert niedrig und betrugen 3 ‰. Im Dezember 1937 wurde eine erneute klinische Behandlung wegen starker Verschlechterung des Allgemeinbefindens und des Blutbefundes erforderlich. Der Allgemeinzustand war bei der Aufnahme stark reduziert. Die Haut hatte einen strohgelben Farbton. Die Zunge war nicht atrophisch. Der Blutbefund ergab 55 % Hb., 2,4 Mill. Ery., einen F I von 1,2, 5600 Leuko., Diff. 3 Eos., 36 Segm., 55 Lympho., 2 Mono, Aniso- und Poikilocytose mit deutlicher Makrocytose. Es fanden sich jedoch keine Megalocyten und es fehlte die Uebersegmentierung der Neutrophilen. Der durchschnittliche Erythrocytendurchmesser betrug 8,6 µ. Eine 14-tägige Behandlung mit Magenschleimhautpräparaten (Encynorm und Mukotrat) hatte keinen Erfolg. Daraufhin wurden täglich 2 ccm Pernämyl gespritzt. Nach acht Tagen war keine Besserung des Blutbildes festzustellen und auch die Zulage

von einem Teelöffel Hefe täglich zeigte keinen Erfolg. Darauf wurden zu der bisherigen Behandlung noch drei Tabletten Ferrostabil täglich gegeben mit dem gleichen negativen Erfolg. Zuletzt wurde Eisen in Form von Ferro 66 intravenös gegeben mit dem Erfolg, daß die Blutwerte sprunghaft anstiegen. Nach elf Injektionen innerhalb von vier Wochen stieg das Hb. auf 73 % und die Erythrocyten auf 4,3 Mill. Die Patientin wurde in gutem Allgemeinzustand mit 7,5 kg Gewichtszunahme entlassen. Im März 1939 wurde eine erneute Krankenhausbehandlung erforderlich. Nach dem aus dem Krankenhaus vorliegenden kurzen ärztlichen Bericht war damals die Behandlung mit Nikotinsäureamid von „überraschendem therapeutischem Erfolg". Bei der Aufnahme in die Klinik im Jahre 1940 klagte die Patientin erneut über allgemeine Mattigkeit und geringe Leistungsfähigkeit. Sie befand sich in einem reduzierten Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute waren deutlich anämisch und zeigten einen strohgelben Farbton. Die Zunge war feucht und nicht belegt. Die Lungen waren o. B., über dem Herzen war ein leises systolisches Geräusch zu hören. Milz und Leber waren nicht vergrößert. Das Nervensystem war o. B., Puls und Temperatur waren normal, die Blutsenkung betrug 18 46 mm n. W. Das Blutbild ergab: 60 % Hb., 2 Mill. Ery., F. I. 1,5. 3100 Leuko., Diff. 1 Eos., 1 Stabk., 48 Segm., 45 Lympho., 5 Mono. Deutliche Megalocytose, Aniso- und Poikilocytose und Polychromasie; die Retikulocyten betrugen 8 %. Die Auszählung nach Arneth ergab eine deutliche Rechtsverschiebung der Neutrophilen: Gruppe I 3, Gruppe II 12, Gruppe III 29, Gruppe IV 39, Gruppe V. 17. Die ersten acht Tage hindurch wurden täglich 2 ccm Campolon gegeben ohne den geringsten Erfolg. Das Hb. betrug 60 %, die Ery. 2,1 Mill. Daraufhin wurden täglich 2 ccm Campolon und 1 ccm Nikotinsäureamid kombiniert gegeben, worauf die Retikulocyten sprunghaft von 11 ‰ auf 179 ‰ innerhalb von sieben Tagen anstiegen. Die Hb.-Werte hatten sich nur leicht gebessert und betrugen 60 %, die Ery. 2,45 Mill. Im Verlaufe der nächsten Woche fielen die Retikulocyten wieder auf

74‰, das Hb. stieg jedoch auf 70 % und die Ery. auf 3,0 Mill. Das Allgemeinbefinden besserte sich wesentlich. Nach drei Wochen war das Hb. auf 82 % und die Ery. auf 3,54 Mill. angestiegen. Nikotinsäureamid wurde jetzt abgesetzt und nur noch wöchentlich zweimal 2 ccm Campolon weitergegeben. Danach sank das Hb. etwas ab, die Ery. stiegen aber weiter auf 4,0 Mill., der F. I. lag unter 1,0. Es wurden daher täglich dreimal 2 Tabletten Ferrostabil gegeben. Nach einer Behandlungsdauer von sieben Wochen wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand mit 86 % Hb. und 4,63 Mill. Ery. entlassen.

Im zweiten Falle handelte es sich um eine 61 jährige Ehefrau Margarete P., die wegen Verdachtes auf Magencarcinom aufgenommen wurde. Der Vater war an Leberkrebs, die Mutter an Magenkrebs gestorben. Sie selbst war vor sieben Jahren wegen Basedow an der Schilddrüse operiert worden. Im Januar 1940 stellten sich zunehmende Mattigkeit und Herzklopfen ein. Nachdem sie längere Zeit wegen Herzerweiterung behandelt worden war, wurde sie im Juli 1940 ins Krankenhaus eingewiesen. Außer den vorher genannten Beschwerden klagte sie über schlechten Appetit und gab an, im letzten halben Jahre über 20 kg an Gewicht abgenommen zu haben. Die Aufnahmeuntersuchung zeigte eine mittelgroße Patientin in schlechtem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute waren blaß. Die Zunge war feucht und nicht besonders atrophisch. Am Hals reizlose Narbe nach Schilddrüsenoperation. Herz und Lungen waren o. B. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Im Magensaft konnte keine freie Salzsäure nachgewiesen werden. Das Zentralnervensystem zeigte keine Veränderungen. Das Blutbild ergab: 39 % Hb., 1,34 Mill. Ery., F. I. 1,5, 4450 Leuko. Diff. 1 Baso., 15 Stabk., 72 Segm., 13 Lympho. Wegen des Blutbefundes wurde eine Bluttransfusion von 550 ccm gemacht. Darauf stieg das Hb. auf 59 % und die Ery. auf 1,85 Mill. Es wurden täglich 2 ccm Campolon gegeben, trotzdem verschlechterte sich das Blutbild wieder und acht Tage nach der Bluttransfusion betrug das Hb. 47 % und die Ery. 1,32 Mill. Eine

Sternalpunktion ergab kein für Perniciosa typisches Bild. Es fanden sich nur vereinzelte Megaloblasten, dagegen zahlreiche Zellen aus der myeloischen Reihe in verschiedenen Reifungsstadien. Wegen der Wirkungslosigkeit der Leberbehandlung wurde mit einer Arsenkur begonnen und daneben Ferrostabil gegeben. Das Hb. stieg darauf auf 66 %, die Ery. auf 2,18 Mill. Nach siebzehn Tagen fiel das Hb. wieder auf 57 %, die Ery. betrugen 2,64 Mill. Es wurden jetzt täglich 4 ccm Campolon und 0,01 g Betabion gegeben. Darauf steigt das Hb. innerhalb von acht Tagen auf 81 % und die Ery. auf 3,75 Mill. Wegen des erhöhten Grundumsatzes von 23 % wurden kleinste Joddosen und dreimal täglich eine Tablette Bellergal gegeben. Nach zwei weiteren Wochen ist das Hb. auf 88 %, die Ery. auf 4,38 Mill. gestiegen. Betabion wurde darauf wieder abgesetzt und einmal wöchentlich 4 ccm Campolon gegeben. Nach einer Behandlungsdauer von acht Wochen wurde die Patientin mit einem völlig kompensierten Blutbild mit 98 % Hb. und 4,94 Mill. Ery. entlassen. Die Retikulocytenkurve stieg nach Beginn der Behandlung mit Campolon und Betabion steil an und fiel dann langsam wieder ab. die Anfangswerte lagen bei 8 ‰, die Höchstwerte bei 123 ‰. Die Patientin erhielt während ihrer Bebandlung 104 ccm Campolon und 0,24 g Betabion.

Epikritisch handelte es sich im ersten Falle um eine agastrische Anämie, die erstmalig fünf Jahre nach der Magenresektion festgestellt wurde, und anfangs hypochrom, später hyperchrom war, jedoch kein typisches perniciöses Blutbild aufwies. Daher war die Behandlung mit Leberpräparaten ohne Wirkung, während die Behandlung mit Eisen einen prompten Erfolg hatte. Ueber den Charakter der Anämie im Jahre 1939, die gut auf Nikotinsäureamid ansprach, konnten keine Angaben erhalten werden. Im Jahre 1940 trat erneut eine Anämie auf, diesmal mit einem typischen perniciös-anämischen Blutbild. Auch diesmal sprach die Anämie auf Campolon allein nicht an und erst die Kombination mit Nikotinsäureamid, einem Fak-

tor des Vitamin B_2-Komplexes, führte zu einer raschen und völligen Remission.

Im zweiten Falle lag eine perniciöse Anämie vor, die durch eine Thyreotoxikose kompliziert war. Der Grundumsatz wies eine Steigerung von 23 % auf. Eine Bluttransfusion und Leberbehandlung waren erfolglos und erst eine kombinierte Leber-Vitamintherapie führte zu einem vollen Erfolg. In beiden Fällen war es ein Vitamin-B-Präparat, im ersten ein Vitamin B_2-Präparat, und zwar der PP-Faktor (Antipellagraschutzstoff), im zweiten ein Vitamin B_1-Präparat.

Bei kritischer Betrachtung der eben angeführten Fälle sowie derjenigen des Schrifttums drängen sich mehrere Fragen auf.

1. Waren alle geschilderten Fälle perniciöse Anämien?
2. Warum versagte die Lebertherapie?
3. Wie ist die Wirkung des Detoxins und des Vitamin B zu erklären?

1. Von den insgesamt elf angeführten Fällen handelte es sich in einem Falle nach Meinung von Toenissen und Becker, die über diesen Fall berichteten, um eine achrestische Anämie. Er war durch das Vorhandensein von freier Salzsäure gekennzeichnet. In einem zweiten Falle lag eine agastrische Anämie vor, die anfangs hypochrom war, später hyperchrom mit einem perniciös-anämischen Blutbild. Zwei weitere Fälle gingen mit hohem Fieber einher, so daß einer davon anfangs als septische Anämie angesehen wurde. Ein Fall ging mit stärkerer Leukopenie, ein anderer mit ausgesprochener Leukocytose und Linksverschiebung einher. Ein Fall war durch ein Mitralvitium, ein weiterer durch eine Thyreotoxikose kompliziert. Nur in drei Fällen konnte aus den Angaben nicht auf für Perniciosa atypische Symptome geschlossen werden. Alle übrigen waren neben dem Fall, der als achrestische Anämie bezeichnet wurde, durch eine Begleitkrankheit oder einen infektiös-toxischen Prozeß kompliziert.

2. Es ist schon lange bekannt, daß die Wirkung der Lebertherapie beeinträchtigt wird und Mißerfolge entstehen können, wenn die perniciöse Anämie durch eine Begleitkrankheit kompliziert wird oder eine infektiös-toxische Ursache vorliegt. So berichteten schon Minot und Murphy in ihrer ersten Mitteilung aus dem Jahre 1926 von schlechter Wirksamkeit der Leberbehandlung beim Vorliegen von Komplikationen, wie Infektionen und Schwangerschaft. Naegeli sah Mißerfolge der Lebertherapie, wenn paraplegische Störungen, Blasenstörungen, Atherosklerose, Pyelitis und vor allem Herzschwäche die perniciöse Anämie komplizierten. Nach der Meinung Schultens wirken sich bestimmte Komplikationen in einer Hemmung der therapeutischen Beeinflußbarkeit der Perniciosa aus, so vor allem entzündliche Erkrankungen der Harnwege und der Atmungsorgane. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist das Versagen der Lebertherapie in den angeführten Fällen auf diese Ursachen zurückzuführen.

3. Schon vor der Einführung der Lebertherapie gelang es oft durch eine Bluttransfusion eine Remission der perniciösen Anämie einzuleiten. Man erklärte sich die Wirkung durch eine Umstimmung des Organismus bedingt. Auch die Wirkung der Arsentherapie war wohl ähnlich zu erklären. In der letzten Zeit waren es das Detoxin und das Vitamin B, die in Verbindung mit der vorher wirkungslosen Lebertherapie eine eindeutige Remission des Blutbildes bewirkten.

Das Detoxin ist ein schwefelreiches hochmolekulares Keratinhydrolysat, das ebenso wie das Glutathion Cystin und andere Aminosäuren peptidartig gebunden enthält. Die wichtigste Komponente ist die Sulfhydrilgruppe des Cystins. Es muß als Aktivator des retikuloendothelialen Systems angesprochen werden; seine Bedeutung geht daraus hervor, daß es in der reduzierten Sulfhydrilform, der SH-Form, als Sauerstoffakzeptor, in seiner oxydierten Disulfidform, der SS-Form, als Wasserstoffakzeptor dienen kann und auf diese Weise in die Oxydations- und Reduktionsprozesse des Körpers weitgehend eingreifen kann.

Seine Wirkung erstreckt sich auf die Aktivierung lebenswichtiger Stoffwechselvorgänge; so auf die Aktivierung verschiedener fermentativer Prozesse, auf die Beeinflussung der Immunitätsvorgänge und die Herbeiführung einer biologischen Umstimmung, wobei noch besonders auf die entgiftende Wirkung bei toxischen Stoffwechselvorgängen hingewiesen werden muß.

Das Vitamin B setzt sich aus mehreren Faktoren, so vor allem aus dem Vitamin B_1 und dem Vitamin B_2-Komplex zusammen, deren Kenntnis in den letzten Jahren weitgehend vertieft wurde. Das Vitamin B_1 gehört zu den zellulären Redoxkatalysatoren und hat die Eigenschaft, unter den im Körper gegebenen Bedingungen sowohl reduzierbar wie oxydierbar zu sein. Es hat einen weitgehenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel und ist für den Abbau der im Körper entstehenden Milch- und Brenztraubensäure mitverantwortlich, wobei es möglicherweise noch an der Glykogenmobilisierung in der Leber beteiligt ist. Der Vitamin B_2-Komplex setzt sich aus mehreren Teilfaktoren zusammen, und zwar aus einem Wachstumsfaktor, einem Hautfaktor und einem Anämieschutzstoff. Der Wachstumsfaktor, das Laktoflavin, ist als gelbes Atemferment bekannt; es ist ebenfalls ein reversibles Redoxsystem und für das Zustandekommen der Oxydationsprozesse im Körper unentbehrlich. Der Hautfaktor, der Antipellagraschutzstoff, ist in letzter Zeit mit dem Nikotinsäureamid identifiziert worden und kann synthetisch hergestellt werden. Der Anämieschutzstoff ist in seiner chemischen Konstitution bisher nicht bekannt; er ist vielleicht mit dem extrinsic Faktor Castles und dem Hämogen Reimanns identisch. Nach der Theorie Castles wird aus ihm, der in der Nahrung enthalten ist, durch Reaktion mit dem im Magen gebildeten intrinsic Faktor das wirksame antiperniciöse Prinzip gebildet. Die Versuche jedoch, die Diehl und Kühnau zur Untersuchung der Castleschen Hypothese mit einem weitgehend gereinigten Vitamin B_2-Präparat anstellten, fielen negativ aus. Beide lehnen daher diese Identität ab. Zu demselben Ergebnis kam Beigl-

böck bei Anwendung von Aneurin, Laktoflavin und Nikotinsäure. A. H.. Müller sah nach intravenöser Zufuhr von B_1 und B_2 (Laktoflavin) nur eine minimale Retikulocytenvermehrung, die nie Werte über 10 $^0/_{00}$ erreichte. Ueber die Wirkung der Nikotinsäure, des PP-Faktors im Vitamin B_2-Komplex, berichteten Ackermann, Fuchs und Brandes. Sie sahen eine gute Wirkung auf die Begleitanämien der Pellagra, bei zwei Perniciosafällen konnten sie keine Besserung erreichen. Eine eindeutige Wirkung sahen sie nur in einem Falle von Hiatushernie des Magens, der mit einem perniciös-anämischen Blutbild einherging. In allen Fällen wurden jedoch mehr oder weniger ausgesprochene Retikulocytenkrisen beobachtet.

So stehen die experimentell gefundenen Ergebnisse in einem gewissen Widerspruch zu den klinischen Erfolgen und es läßt sich kein experimentell erhärteter Beweis für die Wirkungsweise und die Wirksamkeit des Vitamin B bringen.

Wie ist nun die Wirkung des Detoxins und des Vitamin B zu erklären?

Bei der Behandlung mit Detoxin handelt es sich nach dem bereits darüber Gesagten um eine unspezifische Reiztherapie, die wahrscheinlich zu einer Umstimmung und Aktivierung des retikuloendothelialen Systems führt und auf diese Weise einen günstigen Einfluß auf die die perniciöse Anämie komplizierenden toxischen oder infektiösen Prozesse ausübt. Daß das Detoxin diese Wirkung hat, zeigen deutlich die Erfolge, die Lotze bei schweren Infektionen von Diphtherie, Scharlach und Meningitis mit der Detoxinbehandlung erzielen konnte. Es ist sehr wohl möglich, daß die günstige Wirkung des Detoxins bei leberrefraktären Perniciosafällen allein auf der Beseitigung der sie begleitenden Komplikationen beruht. Darüber hinaus kann aber die allgemeine Sensibilisierung eine verstärkte Leberwirkung herbeiführen.

Bei der Wirkung des Vitamin B kann es sich erstens um die Beseitigung eines Vitamin B-Mangelzustandes handeln, der die Ursache der Leberresistenz war. Diese An-

sicht wird von Singer und Buding vertreten, die einen Vitamin B-Mangelzustand annehmen, der durch die häufig bestehenden Magen-Darmstörungen und eine dadurch bedingte einseitige, Vitamin B-arme Ernährung verursacht werden soll. Zweitens kann dem Vitamin B über seine Vitamineigenschaft hinaus die Rolle eines Heilmittel zugeschrieben werden und seine Wirkung ließe sich ähnlich der des Detoxins aus seiner Eigenschaft als Katalysator und aus seiner Stellung im Redoxsystem durch eine Umstimmung und Steigerung der zellulären Stoffwechselvorgänge erklären. Diese Wirkungsweise scheint mir wahrscheinlicher als die Beseitigung eines Vitaminmangelzustandes. Ein Beweis für die Wirkungsweise beider Mittel konnte bisher nicht erbracht werden und müßte der Inhalt weiterer Untersuchungen sein.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen kann abschließend festgestellt werden:

1. Das Vorkommen einer unkomplizierten leberrefraktären perniciösen Anämie kann nicht als erwiesen gelten.

2. Liegt eine scheinbare Leberresistenz vor, trotz einer ausreichend und lange genug durchgeführten Lebertherapie, und richtige Diagnose vorausgesetzt, so handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine perniciöse Anämie, die durch eine Begleitkrankheit kompliziert ist, oder um einen perniciös-anämischen Symptomenkomplex mit abweichenden Ursachen, die toxischer oder toxisch-allergischer Natur sein können.

In diesen Fällen, in denen es aus den angeführten Gründen zu einer mangelhaften Leberwirkung oder zu völliger Leberresistenz kommt, ist in therapeutischer Hinsicht ein Versuch mit Detoxin oder Vitamin B angezeigt.

3. Bei der von Wilkinson und Israels beschriebenen achrestischen Anämie handelt es sich wahrscheinlich nicht um eine leberrefraktäre perniciöse Anämie, sondern vielleicht um eine den aplastischen Anämien verwandte Anämie.

Nach Fertigstellung meiner Arbeit ist es mir ein besonderes Bedürfnis Herrn Prof. Schultz für die Ueberlassung des Themas und für wertvolle Anregungen meinen Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis

Abderhalden: Dsch. med. Wschr. 1937, S. 1141.
— Med. Welt 1937, S. 135.
Ackermann, Fuchs, Brandes: Klin. Wschr. 1939, H. 10.
Beckert: Münch. med.. Wschr. 1940, H. 4.
Beiglböck: Wien. Arch. inn. Med. 33, 1.
Bence: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 126, S. 127.
Bingel: Münch. med. Wschr. 1940, S. 993. 1454.
Buding: Med. Klin. 1941, S. 16.
— Dsch. med. Wschr. 22.
Buchgraber und Fleischhacker: Wien. Arch. inn. Med. 1932, 1.
Castle: und Strauss: Americ. J. med. Sci. 1929, 178, 748; 1930, 180, 305, 182, 741.
Duesberg: Münch. med. Wschr. 1938, S. 1435.
Diehl und Kühnau: Dsch. Arch. f. klin. Med. 1933, Bd. 176, 2.
Fleischhacker und Klima: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 129, H. 2.
Gänsslen: Klin. Wschr. 1930, S. 2099.
— Dsch. med. Wschr. 1931, S. 1926.
— Med. Welt 1932, S. 1634.
— Med. Klin. 1936, S. 533.
Glimm: Dsch. med.. Wschr. 1939, S. 510.
Gloor: Fol. hämatologic. 1930, Bd. 39.
Grunke: Klin. Wschr. 1936, S. 1580.
Heilmeyer: Med. Klin. 1938, S. 209, 256.
Heimann: Wien. klin. Wschr. 1936, S. 1271.
Henning: Med. Welt 1934, S. 1145..
Hoff: Münch. med. Wschr. 1935, S. 531.
Jagic: Dsch. med. Wschr. 1937, S. 486.
Kalinke: Dsch. med. Wschr. 1940, S. 1068.
Kisch: Wien. klin. Wschr. 1937, S. 194.
Klima: Med. Klin. 1940, S. 483.
Koch: Dsch. med. Wschr. 1939, S. 1232.
Kollath: Grundlagen, Methoden und Ziele der Hygiene.

Kühnau: Ther. d. Gegenwart, H. 2, S. 58.
Lotze: Med. Welt 1936, H. 14, S. 18.
Lasclo: Wien. klin. Wschr. 1936, H. 8.
Meulengracht: Zeitschr. f. klin. Med. 1936, Bd. 130, 4.
— Med. Welt 1938, S. 133.
— Verh. d. Dsch. Ges. f. inn. Med. 1938, S. 417,
Müller: Zeitschr. f. klin. Med. 1939, Bd. 135.
— Die moderne Anämiebehandlung, Stuttgart 1939, Verlag F. Encke.
Minot und Murphy: Journ. of the Americ. med. assoc. 1926, 89.
— Boston med. a. surg. journ. 1926, 196.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. 1931.
Naegeli und Gloor: Fol. hämatologic. 1930, Bd. 39.
Papp: Dsch. med. Wschr. 1940, S. 711.
Reimann und Fritsch: Zeitschr. f. klin. Med. 1934, Bd. 126.
1936, Bd. 129.
Reiners: Münch. med. Wschr. 1938, S. 1382.
Ruzika und Stepp: Ergebn. d. Vitaminforschung Bd. 1.
Schulten: Lehrbuch der Hämatologie, 1939.
Schultz: Münch. med. Wschr. 1940, S. 1336.
Seyderhelm: Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, März 1937.
Singer: Wien. klin. Wschr. 1940, S. 564.
Stepp: Med. Welt 1937, S. 337.
Schilling: Klin. Wschr. 1928, S. 882.
— Klin. Wschr. 1931, S. 301.
Schneiderbaur: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 134, S. 1938.
Thiele: Dsch. med. Wschr. 1938, S. 1503.
Toeniessen und Becker: Klin. Wschr. 1937, S. 45.
Wendt: Münch. med. Wschr. 1930, S. 752.
Werner: Med. Welt 1938, S. 1463.
— Erbarzt 1939, H. 7.
Wilkinson und Israels: Brit. med. Journ. 1935, 3864/65.

Lebenslauf.

Ich wurde am 6. Oktober 1909 in Berlin als Sohn des Lokomotivführers Richard Behr und seiner Ehefrau Berta Behr, geb. Hein geboren. Meine Jugend verlebte ich zusammen mit meinem Bruder im Elternhause. Vom 6. Lebensjahre ab besuchte ich das Staatliche Luisengymnasium zu Berlin. Nach dort bestandener Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1928 an der Universität das Studium der Medizin. Im Oktober 1930 bestand ich die medizinische Vorprüfung und im Februar 1934 das medizinische Staatsexamen. Am 17. Februar 1935 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Seit dem 1. April 1935 war ich als Schularzt am Gesundheitsamt Berlin-Charlottenburg tätig und arbeitete gleichzeitig als Volontär-Assistent an der 2. inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend.

Mit Kriegsbeginn wurde ich als Unterarzt d. Res. zur Wehrmacht eingezogen.